Informations destinées au corps médical

Q U A D R A M E T

Samarium [^{153}Sm]-EDTMP, Solution injectable

Composition

Le Quadramet est un complexe formé de samarium radioactif et d'un chélateur tétraphosphonate, l'éthylène diamine-tétraméthylène phosphonate (EDTMP).
Le Quadramet est vendu en monodose dans des flacons en verre transparent de type I d'une contenance de 15 ml.
Le volume d'activité injectée varie en fonction de la posologie souhaitée – entre 1,5 ml (2 GBq) et 3,0 ml (4 GBq).

Samarium [^{153}Sm]-EDTMP-sel de sodium:	
EDTMP total (sous forme d'EDTMP . H_2O):	33 mg/ml
Calcium-EDTMP-sel de sodium (sous forme de Ca):	2,9 mg/ml
Sodium total (sous forme de Na):	8,1 mg/ml
Eau pour injection ad:	1 ml

Forme galénique et quantité de principe actif par unité

Solution isotonique stérile, claire, incolore à jaune pâle, sans conservateur, de pH compris entre 7,0 et 8,5, pour administration intraveineuse.

1,3 GBq/ml (à la date de calibration) équivaut à 20 à 46 µg/ml de samarium.

Indications/possibilités d'emploi

Traitement palliatif des douleurs osseuses chez les patients atteints de métastases osseuses douloureuses fixant le biphosphonate marqué au [^{99m}Tc] (voir la rubrique *„Mises en garde et précautions d'emploi“*).

Posologie/mode d'emploi

La dose de Quadramet recommandée chez l’adulte est de 370 MBq par 10 kg de poids corporel et doit être injectée lentement par voie intraveineuse par accès intraveineux pendant une minute. Le Quadramet ne doit pas être dilué avant utilisation.
Ce médicament ne doit pas être utilisé chez l’enfant en dessous de 18 ans compte tenu de l’absence de données concernant la sécurité et l’efficacité.

Lors de l'administration intraveineuse, il faut veiller soigneusement à ce qu'il n'y ait aucune fuite du produit car en raison du rayonnement bêta du ^{153}Sm-EDTMP, l'extravasation peut provoquer des nécroses tissulaires locales.

Le patient est convié à boire au moins 500 ml de liquide avant l'injection (ou à recevoir cet apport liquidien par voie intraveineuse) et à uriner le plus souvent possible après l'injection afin que l’exposition de la vessie au rayonnement soit la plus courte possible.

Chez les patients qui répondent au Quadramet, les douleurs s'atténuent généralement dans la semaine suivant le traitement. Ce soulagement peut durer 4 mois ou plus. Il est conseillé aux patients dont les douleurs s’atténuent, de réduire la posologie d'antalgiques opiacés.

Les injections de Quadramet peuvent être répétées en fonction de la réaction de chaque patient au traitement précédent et en fonction des symptômes cliniques. Il faut observer un intervalle minimum de 8 semaines pour obtenir un rétablissement suffisant de la fonction médullaire.

On ne dispose jusqu'à présent d'aucune donnée sur l'ajustement de la posologie chez les patients atteints de troubles de la fonction rénale ou hépatique.

Charge de rayonnement

Les doses de rayonnement approximatives résorbées par un patient adulte moyen sous injection intraveineuse de Quadramet sont indiquées dans le Tableau 3. Les valeurs dosimétriques estimatives sont basées sur des études cliniques de la distribution biologique utilisant une méthodologie de calcul des doses rayonnées élaborée par le *Medical Internal Radiation Dose (MIRD) Committee* de la *Society of Nuclear Medicine*.

Le Quadramet étant excrété dans l'urine, l'exposition aux rayons est basée sur un intervalle de mictions de 4,8 heures. Pour les valeurs estimatives des doses rayonnées dans les os et la moelle osseuse, on est parti du principe que la radioactivité était stockée à la surface des os, comme on a pu le constater à partir d'autoradiogrammes d'échantillons osseux prélevés sur des patients recevant du Quadramet.

TABLEAU 3 : DOSES RAYONNÉES RÉSORBÉES	
Organes-cibles	**Dose résorbée par activité injectée**
	mGy/MBq
Glandes surrénales	0,009
Cerveau	0,011
Sein	0,003
Vésicule biliaire	0,004
Muqueuse du côlon ascendant	0,005
Muqueuse du côlon descendant	0,010
Intestin grêle	0,006
Muqueuse cardiaque	0,005
Reins	0,018
Foie	0,005
Poumons	0,008
Muscles	0,007
Ovaires	0,008
Pancréas	0,005
Moelle rouge	1,54
Surfaces des os	6,76
Peau	0,004
Rate	0,004
Estomac	0,004
Testicules	0,005
Thymus	0,004
Thyroïde	0,007
Muqueuse vésicale	0,973
Utérus	0,011
Ensemble du corps	0,010

La dose équivalente efficace après une injection de 2590 MBq est de 796 mSv.

Contre-indications

- Hypersensibilité connue à l'EDTMP ou aux préparations analogues à base de phosphonate.
- Insuffisance rénale à partir d'une valeur de créatinine > 140 µmol/l.
- Aplasie médullaire manifeste.
- Administration concomitante de cytostatiques ou autres substances exerçant un effet inhibiteur sur la fonction médullaire (clozapine, par exemple).
- Radiothérapie concomitante.
- Grossesse.
- Allaitement.

Mises en garde et précautions

Avant d'entreprendre le traitement, l'existence de métastases osseuses doit être confirmée. Il faut en outre établir, à l'aide d'une démarche diagnostique préalable, que la fixation des phosphonates dans les tissus osseux métastasés soit suffisante et qu'il n'existe pas d'interactions.
Il est déconseillé d'utiliser le Quadramet chez les patients présentant une aplasie médullaire due à une thérapie antérieure ou à une maladie concomitante, sauf lorsque le bénéfice possible du traitement compense les risques (voir *„Contre-indications“*).

En raison d'une dépression médullaire possible, on doit, avant le traitement puis régulièrement après administration, contrôler l'hémogramme une fois par semaine pendant 8 semaines, jusqu'à l'obtention d'un rétablissement suffisant de la fonction médullaire.

La clairance du Quadramet étant rapide, les patients doivent uriner fréquemment pendant les huit premières heures suivant l'administration de la préparation, conformément aux règles de protection contre le rayonnement. Par la suite, il n'est plus nécessaire d'observer des précautions particulières vis-à-vis de la radioactivité excrétée dans l'urine.

Le patient doit être suffisamment hydraté et doit être informé d'uriner fréquemment afin de minimiser la charge radioactive.

Chez les patients incontinents, il faut prendre des précautions particulières telles que la pose d'un cathéter vésical dans les six heures suivant l'administration, afin d'éviter une contamination radioactive des vêtements, de la literie et de l'environnement du patient.

Toute utilisation de produits radiopharmaceutiques chez les patients, repose exclusivement sur la compétence et la responsabilité du médecin spécialiste autorisé à pratiquer la médecine nucléaire. Un tel traitement n'est donc indiqué que lorsque son bénéfice compense le risque lié à l'exposition au rayonnement. Cette recommandation est notamment valable pour les enfants ou les adolescents, ainsi que pour les femmes allaitantes.

Chez tout patient, l'exposition aux rayons ionisants doit être justifiée par le bénéfice possible. La radioactivité administrée doit être choisie de telle sorte que la dose rayonnée soit aussi faible que possible tout en obtenant le résultat thérapeutique souhaité.
Dans tous les cas, l'administration du produit doit s'accompagner de mesures de protection contre le rayonnement.

En raison du risque de réactions allergiques, on doit disposer de tous les médicaments et équipements nécessaires au traitement de telles réactions (anti-histaminiques, corticostéroïdes injectables i.v., assistance circulatoire, réanimation).

Interactions

Compte tenu des effets cumulatifs possibles sur la moelle osseuse, le traitement ne doit pas être administré parallèlement à une chimiothérapie ou à une radiothérapie externe (voir *„Contre-indications“*). Le Quadramet peut être administré à la suite d'un de ces traitements, lorsque la moelle osseuse s'est suffisamment reconstituée.

Jusqu'à présent, on ne connaît pas d'autres interactions, mais il ne faut pas exclure des interactions avec les principes actifs qui se fixent sur le squelette (chélateur ou diphosphonate, par exemple) (voir *"Posologie et mode d'emploi"*).

Il est recommandé, par précaution, de ne pas administrer d'autres substances ni simultanément ni à intervalles courts, sauf si le traitement nécessite une telle procédure.

Grossesse, allaitement

Le Quadramet est contre-indiqué chez les femmes enceintes.
Chez les femmes fertiles, il faut, dans la mesure du possible, respecter la règle des 10 jours ou exclure une grossesse possible.
On doit absolument s'assurer que les femmes en âge de procréer prennent des mesures contraceptives suffisantes pendant le traitement et la période de suivi suivant la thérapie.
En cas d'administration accidentelle de la préparation en début de grossesse, la patiente doit être informée des risques qu'entraîne la poursuite de la grossesse.
Il n'existe pas de données cliniques sur l'excrétion du ^{153}Sm-EDTMP dans le lait maternel. Lorsque le Quadramet est absolument indiqué, la patiente doit cesser d'allaiter, le lait maternel tiré doit être jeté et le nourrisson doit être alimenté par préparations lactées.

Effet sur l’aptitude à la conduite et l’utilisation de machines

L'effet sur la capacité de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines n'a pas été étudié. Le patient doit être informé des effets indésirables possibles tels que vertiges et confusion. La prudence est donc conseillée lors de la conduite de véhicules et/ou de l’utilisation de machines.

Effets indésirables

Des leucopénies [Globules blancs diminués] et des thrombopénies [Plaquettes diminuées], ainsi que des anémies [Anémie], ont été observées dans des études cliniques et en pharmacovigilance: 3 à 5 semaines après administration d'une dose thérapeutique, le nombre de leucocytes et de thrombocytes a chuté d'environ 40% à 50% par rapport à la valeur initiale, puis est revenu à la valeur initiale généralement 8 semaines après le traitement.

Le peu de patients chez lesquels sont survenus des effets toxiques hématopoïétiques [Défaillance de la moelle osseuse] de grade 3 ou 4, avaient reçu auparavant soit une radiothérapie externe soit une chimiothérapie, ou bien souffraient d'une maladie évolutive rapide avec atteinte possible de la moelle osseuse.

Les rapports de thrombocytopénie [Thrombopénie] obtenus après la commercialisation ont inclus des épisodes isolés d’hémorragie intracrânienne [Hémorragie intracrânienne] et des cas dont l’issue a été fatale.

Chez un patient atteint d’un carcinome prostatique d'évolution rapide et d’une coagulation intravasculaire disséminée, une thrombocytopénie [Thrombopénie] s’était développée, ce patient présenta 4 semaines après le traitement par Quadramet, un ictus apoplectique cérébral [Accident cérébrovasculaire] d’issue fatale.

Quelques rares patients ont signalé une aggravation passagère des douleurs osseuses [Douleur osseuse] peu après l'injection (flare-effect). Cette réaction, qui survient dans les 72 heures suivant l'injection, est généralement sans gravité et disparaît spontanément. Ces réactions cèdent généralement aux antalgiques.
Dans de rares cas (sur la base d'une étude clinique, chez environ 1% des patients), on a observé des réactions allergiques [hypersensibilité] sous forme d'éruptions cutanées passagères [Dermatite allergique].
On a rapporté une réaction anaphylactoïde [Réaction anaphylactique].

La dose de rayons administrée lors de l'exposition thérapeutique au rayonnement peut entraîner une incidence accrue de cancers et de mutations. Dans tous les cas, il faut s'assurer que les risques du rayonnement sont plus faibles que ceux de la maladie elle-même.

On a rapporté des symptômes tels qu’une asthénie [Asthenie], des nausées[Nausées], des vomissements[Vomissement], des diarrhées[Diarrhée], des oedèmes périphériques [Oedèmes périphériques], des céphalées [Céphalées], une hypotonie [Hypotonie], des vertiges [Vertige], une myasthénie [Faiblesse musculaire], un état de confusion [Etat confusionnel], une hypersudation [Hyperhidrose] et une dysgueusie [Dysgueusie]. Le lien de causalité de ces effets indésirables du Quadramet n'est pas établi.

*

Chez quelques patients, sont survenus une compression de la moelle épinière [Compression de la moelle épinière], une coagulation intravasculaire disséminée [Coagulation intravasculaire disséminée] ou des accidents vasculaires cérébraux [Accident cérébrovasculaire]. Ces événements peuvent être corrélés à l'évolution de la maladie.

Le tableau suivant présente les effets indésirables et les symptômes observés, classés suivant la base de données MedDRA. Les fréquences mentionnées sont définies selon la convention suivante :

Très fréquent (≥1/10) ; fréquent (≥1/100 à <1/10) ; peu fréquent (≥1/1.000 à <1/100) ; rare (≥1/10.000 à <1/1,000) ; très rare (<1/10.000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes MedDRA	**Effets indésirables**	**Fréquence**
Affections hématologiques et du système lymphatique	Défaillance de la moelle osseuse, thrombopénie, Anémie, Globules blancs diminués, Leucopénie, Plaquettes diminuées.	très fréquent
	Coagulation intravasculaire disséminée	indéterminée
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité, Réaction anaphylactique, Dermatite allergique	rare
Affections psychiatriques	Etat confusionnel	indéterminée
Affections du système nerveux	Compression de la moelle épinière, Dysgueusie, Céphalées, Hypotonie, Vertige	indéterminée
Affections vasculaires	Accident cérébrovasculaire, Hémorragie intracrânienne	Indéterminée
Affections gastro-intestinales	Nausée, Vomissement, Diarrhée	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Hyperhidrose	Indéterminée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Douleur osseuse, Faiblesse musculaire	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie, Œdèmes périphériques	Indéterminée

Surdosage

On peut pratiquement exclure un surdosage ou une intoxication lorsqu'on utilise le produit selon la prescription. En cas de surdosage accidentel, il n'existe pas d'antidote connu. Les complications prévisibles d'un surdosage seraient vraisemblablement des symptômes de dépression médullaire. L'exposition aux rayons peut être atténuée par une diurèse forcée.

Propriétés/effets

Code ATC: V10BX02

Propriétés nucléaires et physiques

Le samarium-153 émet aussi bien des particules bêta d'énergie moyenne qu'un photon gamma approprié pour les procédés d'imagerie, et il possède une demi-vie physique de 46,3 heures (1,93 jour). Les émissions de rayons primaires de samarium-153 sont résumées dans le Tableau 1.

TABLEAU 1: PRINCIPALES DONNÉES SUR LE RAYONNEMENT DU SAMARIUM-153

Rayonnement	Energie (keV)*	Fraction
Bêta	640	30%
Bêta	710	50%
Bêta	810	20%
Gamma	103	29%

Pour les rayons bêta, les énergies indiquées sont les énergies maximales. L'énergie moyenne des particules bêta est de 233 keV.

Caractéristiques

La concentration radioactive de la solution est de 1,3 GBq/ml à la date de référence indiquée sur l'étiquette (date de calibration). L'activité spécifique du samarium est d'environ 28 – 65 MBq/µg de samarium.
La radioactivité totale est calibrée à la date de référence mentionnée sur le flacon pour l'heure indiquée. Les facteurs de désintégration radioactive valables pour la radioactivité indiquée à la date de calibration sont indiqués dans le Tableau 2.

TABLEAU 2: DÉSINTÉGRATION PHYSIQUE DU SAMARIUM-153 (DEMI-VIE: 46,3 HEURES)

Temps (heures)*	Facteur	Temps (heures)*	Facteur
-48,0	2,05	+1,0	0,99
-36,0	1,71	+2,0	0,97
-24,0	1,43	+3,0	0,96
-20,0	1,35	+4,0	0,94
-16,0	1,27	+6,0	0,91
-12,0	1,20	+8,0	0,89
-8,0	1,13	+12,0	0,84
-6,0	1,09	+16,0	0,80
-4,0	1,06	+20,0	0,74
-3,0	1,05	+24,0	0,70
-2,0	1,03	+36,0	0,58
-1,0	1,02	+48,0	0,49

*Temps = heures avant (-) ou après (+) la calibration.

La constante spécifique de rayons gamma du samarium-153 est de $2,44 \times 10^{-5}$ mSv/MBq/h à 1 mètre. L'épaisseur de demi-atténuation du plomb (Pb) est d'environ 0,10 mm pour le samarium-153. Lorsqu'on utilise 1 mm de plomb, l'exposition extérieure aux rayons diminue d'un facteur d'environ 1 000.

Les parcours moyen et maximal des particules du samarium-153 dans l'eau sont respectivement de 0,5 mm et 3,0 mm.

Pharmacocinétique

Distribution
Le ^{153}Sm-EDTMP a une affinité pour le tissu osseux et se concentre aux endroits où le métabolisme osseux est actif, dans l'étroit voisinage de l'hydroxyapatite. Des études chez le rat ont indiqué que le ^{153}Sm-EDTMP est rapidement éliminé du sang et s'accumule dans les zones de croissance de la matrice osseuse, notamment dans le tissu ostéoïde où s'effectue la minéralisation.

Dans les études cliniques utilisant la scintigraphie planaire, le ^{153}Sm-EDTMP s'accumulait selon un rapport lésion/os normal d'environ 5 et un rapport lésion/tissu mou d'environ 6. Le ^{153}Sm-EDTMP peut donc s'accumuler en quantités significativement plus importantes au niveau des régions métastasées par rapport aux régions osseuses saines avoisinantes.

Elimination
Le ^{153}Sm-EDTMP est rapidement éliminé du sang des patients. Trente minutes après l'injection d'une dose de produit de 3,7 à 37 MBq/kg chez 22 patients, il ne restait plus dans le plasma que 9,6 ± 2,8 % de la dose administrée. Au bout de 4 et 24 heures, la radioactivité dans le plasma avait chuté de 1,3 ± 0,7 % à 0,05 ± 0,03 %. L'excrétion dans l'urine a lieu principalement durant les 4 premières heures (30,3 ± 13,5 %). Au bout de 12 heures, 35,3 ± 13,6 % de la dose injectée étaient excrétés dans l'urine. Les analyses des échantillons d'urine ont établi que la radioactivité existait sous forme de complexe intact. L'excrétion urinaire était plus faible chez les patients ayant des métastases osseuses diffuses, quelle que soit la quantité de produits radiopharmaceutiques injectés.

Cinétique dans des situations cliniques particulières
Dans une étude incluant 453 patients présentant diverses tumeurs primitives, la fixation osseuse totale du ^{153}Sm-EDTMP était de 65,5 ± 15,5 % de la dose administrée. On a établi une corrélation positive entre la fixation osseuse et le nombre de métastases. En revanche, au bout de 30 minutes, la fixation osseuse était inversement proportionnelle à la radioactivité dans le plasma.

On ne sait pas si les propriétés pharmacocinétiques du complexe ^{153}Sm-EDTMP sont influencées par les troubles de la fonction rénale ou hépatique. Compte tenu de l'excrétion essentiellement rénale du produit, il faut s'attendre à un ralentissement de l'élimination en cas d'insuffisance rénale.

Données précliniques

A des doses supérieures à 2,5 mg/kg, les produits de radiolyse du ^{153}Sm-EDTMP se sont avérés toxiques pour les reins chez le rat et le chien.

Le Sm-EDTMP non radioactif n'a pas indiqué de potentiel mutagène dans une série de tests *in vivo et in vitro.* On a établi les mêmes résultats pour le Sm-EDTMP qui s'était concentré avec les produits de radiolyse.

Dans une étude sur le potentiel carcinogène de l'EDTMP, des ostéosarcomes se sont développés chez des rats ayant reçu des doses élevées. Compte tenu de l'absence de propriétés génotoxiques, ces effets peuvent être imputables aux propriétés chélatrices de l'EDTMP et aux troubles du métabolisme osseux qu'elles ont induits.

Il n'existe aucune étude permettant d'évaluer les effets du Quadramet sur la fertilité.

Remarques particulières

Incompatibilités
Il ne faut administrer aucun autre médicament avec le Quadramet, sauf en cas de nécessité absolue.

Conservation et précautions particulières de stockage
Le Quadramet est livré congelé dans de la neige carbonique. Il doit être maintenu congelé dans son conditionnement d'origine entre -10℃ et -20℃.
Il se conserve jusqu'au 1er jour suivant la date de calibration indiquée sur l'étiquette. Après décongélation, il doit être utilisé dans les 6 heures. Une fois décongelé, il ne doit pas être recongelé.

Recommandations de manipulation
Avant utilisation, il faut laisser décongeler la préparation à température ambiante dans son conditionnement d'origine.
La solution injectable est à usage thérapeutique unique. Il faut prélever et injecter les échantillons dans des conditions d'asepsie strictes et prendre des mesures de protection contre le rayonnement.

Contrôles de qualité
Avant utilisation, vérifier le conditionnement, le pH, la radioactivité et le spectre d'émission ou la courbe de désintégration des particules bêta. L'activité doit être mesurée avec un dosimètre immédiatement avant administration. Avant d'administrer le Quadramet, il faut contrôler la dose à injecter et l'identité du patient.

Recommandations de protection contre le rayonnement

L'utilisation de substances radioactives chez les personnes est réglementée par le "Décret sur la protection contre le rayonnement" (voir la dernière version disponible). La manipulation de substances radioactives nécessite l'autorisation de l'Office fédéral de la Santé publique. Lors de la manipulation de substances radioactives et de l'élimination de tous les déchets radioactifs produits, il faut respecter les mesures de sécurité du décret susmentionné afin d'éviter toute charge radioactive inutile pour les patients et le personnel. Les solutions radioactives non utilisées et les objets contaminés par celles-ci doivent être conservés dans un local spécialement aménagé jusqu'à la décroissance de l'activité au niveau du seuil de libération du radionucléide.

Pour des raisons de protection contre le rayonnement, le patient doit être traité dans un service ayant reçu l'autorisation d'utiliser des sources de rayonnement radioactives ouvertes à des fins thérapeutiques. Le patient est autorisé à quitter le service lorsque les taux d'exposition sont conformes aux dispositions en vigueur.

Estampille

54'265 (A)

Présentation

Flacons transparents de 15 ml. Chaque flacon est fermé par un bouchon en caoutchouc gris de type pénicilline et un capuchon en aluminium.

Activités délivrées: selon la posologie souhaitée par le médecin entre 2 - 4 GBq par flacon à la date de calibration (disponible en graduations de 0,1 GBq).
Pour 1 ml, l'activité est de 1,3 GBq au point de calibration.

Fabricant

CIS bio international
F-91192 GIF SUR YVETTE

Titulaire de l'autorisation

CBI Medical Products Vertriebs GmbH, Schöftland

Mise à jour de l’information

Februar 2012